

Kaisa Sunela, Hanna Mäenpää, Teemu Tolonen, Kari Syvänen ja Peter Boström

## Kivessyövän hoito

Kivessyöpä on tavallisin nuorten miesten syöpä. Sen ilmaantuvuus lisääntyy. Taudin varhainen toteaminen perusterveydenhuollossa on tärkeää, vaikka levinneekin syövän ennuste on hyvä. Hoidot on keskitetty yliopistosairaaloihin. Seuranta jatkuu erikoissairaanhoidossa yleensä viiden vuoden ajan. Myöhäisusiutumat ovat erittäin harvinaisia. Hoidoilla on myöhäishaittoja, esimerkiksi sydän- ja verisuonitauteja sekä sekundaarisia syöpiä, joten terveet elämäntavat ovat tärkeitä.

**A**lle 1 % miesten syöivistä on kivessyöpiä, mutta ne ovat tavallisimpia kiinteitä kasvaimia 20–34-vuotiailla. Non-seminoomia tavataan nuoremmilla kuin seminoomia. Suomessa diagnooseja tehtiin 1950-luvulla kymmenen vuodessa, 2000-luvun vaihteessa sata ja vuonna 2015 yli 180 (1). Lisäyksen syyksi on epäilty ympäristövaikutuksia ja äitien tupakointia. Riskitekijät esitetään **TAULUKKO 1**. Sukurasite löytyy 1,4 %:lta potilaista (2). Primaarikasvain voi sijaita myös välikarsinassa, jolloin se mahdollisesti liittyy Klinefelterin oireyhtymään, tai retroperitoneaalisesti (3).

### Primaaridiagnostiikka ja levinneisyys selvittelyt

Kivessyöpä on tavallisimmin kova, kivuton massa suurentuneessa kiveksessä. Perusterveydenhuollossa suositellaan sen tutkimista pikaisesti kaikukuvauksella. Vaihtoehtona on suora lähete erikoissairaanhoidon. Joskus vasta etäpesäkeoireet, kuten hengenahdistus, yskä ja kylki- tai selkäkipu tuovat potilaan tutkimuksiin.

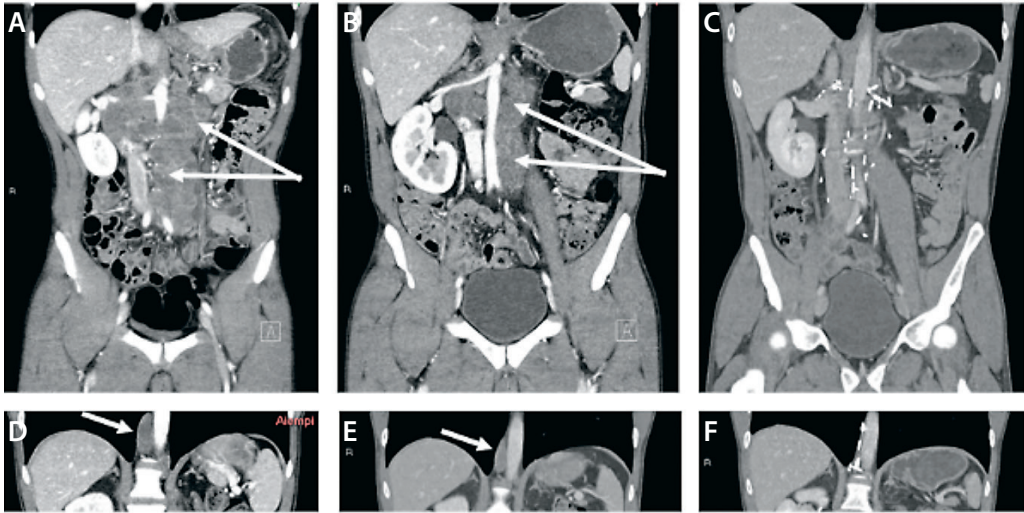
Erikoissairaanhoidossa tutkitaan verestä kasvainmerkkiaineet: alfa<sub>1</sub>-fetoproteiini (AFP), istukkagonadotropiini (HCG) ja laktaattidehydrogenaasi (LDH). Merkkiainepitoisuudet suurenevät 90 %:lla non-seminoomapotilaista: AFP-pitoisuus 50–70 %:lla ja HCG-pitoisuus

**TAULUKKO 1.** Kivessyövän riskitekijät ja niiden aiheuttama syöpäriskin lisääntyminen (2,3,32).

Riskitekijä	Riskisuhde
Identtisen kaksoisveljen kivessyöpä	76,5
Epäidenttisen kaksoisveljen kivessyöpä	37
Veljen kivessyöpä	6,94
Piilokiveksisyys, leikattu yli 13-vuotiaana	5,4
Isän kivessyöpä	3,9
Hypospadia	2,41
Piilokiveksisyys, leikattu alle 13-vuotiaana	2,23
Nivustyriä	1,37

40–60 %:lla. Puhtaan seminooman yhteydessä AFP-määritys on normaali, mutta HCG-löydös on positiivinen 30 %:lla potilaista (4). AFP-pitoisuus voi suurentua myös maksa- ja mahalaukkusyövän yhteydessä ja olla stabiilisti lievästi suurentunut selityksettä. Hypogonadismi ja -tyreoosi, muut syövät (lymfoomat, rakkosyöpä, osa adenokarsinoomista) ja marihuanan käyttö voivat suurentaa HCG-pitoisuutta. Heterofiliset vasta-aineet aiheuttavat vääriä positiivisia löydöksiä (5).

Levinneisyys selvittelyinä tehdään vartalon tietokonetomografia (TT), yleensä ennen syöpälääkärin vastaanottoa (**KUVA 1**). Jos potilaan oireet ovat voimakkaat ja joudutaan miettimään kivesoperaation viivästyttämisestä tehtäväksi solunsalpaajahoitojen jälkeen, selvitetään levinneisyys jo alkuvaiheessa. Fluorideoksigluukoosi-

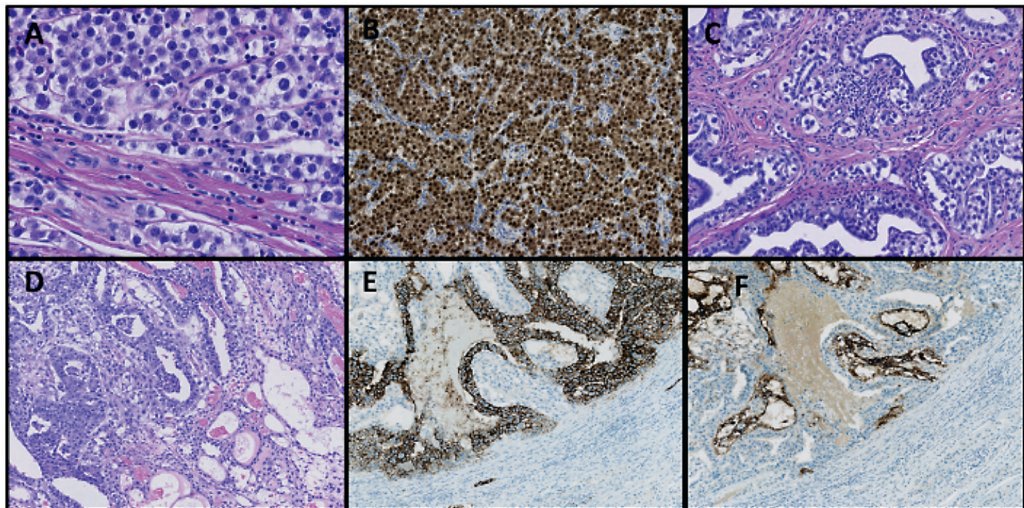


**KUVA 1.** Vasemman kiveksen merkkiainepositiivinen embryonaalinen karsinoma 27-vuotiaalla miehellä. A. Levinneisyys selvittelyssä kookkaat retroperitonealiset imusolmuke-etäpesäkkeet ja pallean yläpuolinen imusolmukemassa (D). B. Solunsalpaajahoidon (BEP-hoito x 4) jälkeen merkkiainearvot normalisoituivat ja retroperitoneaalinen sekä pallean yläpuolinen massa (E) pienenivät. Tämän jälkeen potilas leikattiin. Leikkauksessa tehtiin laparotomiateitse retroperitoneaalinen lymfadenektomia ja poistettiin pallean yläpuolinen massa. Leikkauksen jälkeinen tilanne (C ja F). Histologisena löydöksenä todettiin enää teratoomaa.

BEP = bleomysiini, etoposidi ja sislplatiini

positroniemissiotomografia-TT:tä (FDG-PET-TT) ei tarvita alkuvaiheessa. (3) Pään magneettikuvausta suositellaan, mikäli orkiektomian jälkeen HCG-arvo on yli 5 000 IU/l tai AFP-

arvo yli 100 000 kU/l, potilaalla on runsaasti keuhkoetäpesäkkeitä, ekstragonadaalinen primaarikasvain tai muita kuin keuhkoetäpesäkkeitä. Lähes puolet aivoetäpesäkkeistä on



**KUVA 2.** A. Seminoma, hematoksyliini-eosiini (HE) -värjäys, 200-kertainen suurennos. B. Seminoma, Oct3/4-immunohistokemiallinen värjäys, satakertainen suurennos. C. Seminoman leviämistä kiveksen verkon (rete testis) alueella stroomassa ja epiteelisisäisesti pagetoidiin tapaan, HE-värjäys, satakertainen suurennos. D. Sekamuotoinen itusolukasvain, jossa embryonaalista karsinoomaa ja ruskuaispussikasvainta sekoittuneina toisiinsa diffuusin embryooman tapaan, HE-värjäys, 50-kertainen suurennos. E ja F. Sama fokus, jossa embryonaalinen karsinoma on positiivista CD30-värjäyksessä (E) ja ruskuaispussikasvain komplementaarisesti Glypican-3-värjäyksessä (F), 50-kertainen suurennos. Kuvat: Teemu Tolonen.

**TAULUKKO 2.** Kivessyövän levinneisyysluokittelu UICC:n (Union for International Cancer Control) mukaan (9).

T-luokka	Kuvaus	N-luokka	Kuvaus	M- tai S-luokka	Kuvaus
pTis	In situ -itusolukasvain	N0	Ei imusolmuke-etäpesäkkeitä	M0	Ei kaukoetäpesäkkeitä
pT1	Kiveksen sisään rajoittuva, ei lymfovaskulaarista invaasiota, ei kasvaa kiveksen tuppikalvon (tunica vaginalis testis) läpi	N1	1–5 imusolmuke-etäpesäkettä, kaikki < 2 cm. Levinneisyysaste IIA	M1a	Keuhkoetäpesäke tai non-regionaalinen imusolmuke-etäpesäke, siemenjohtimen satelliittimuutos
Seminoomassa lisäksi pT1a pT1b	< 3 cm ≥ 3 cm	N2	2–5 cm:n imusolmuke-etäpesäke tai yli viisi imusolmuke-etäpesäkettä. Levinneisyysaste IIB	M1b	Muulla sijaitseva etäpesäke
pT2	Lymfovaskulaarinen invaasio (myös siemenjohtimeen ilman sen parenkyymin tunkeutumista), kiveksen tuppikalvon tai lisäkivekseen (epididymis) taikka hilaariseen pehmytkudokseen kasvu	N3	Imusolmuke-etäpesäke > 5 cm  Levinneisyysaste IIC	S0	Kasvainmerkkiaineet normaalit
pT3	Kasvu siemenjohtimeen			S1	LDH-pitoisuus < 1,5 x ylärajan, HCG-pitoisuus < 5 000 IU/l ja AFP-pitoisuus < 1 000 kU/l
pT4	Kasvu kivespussiin			S2	LDH-pitoisuus 1,5–10 x ylärajan tai HCG-pitoisuus 5 000–50 000 IU/l tai AFP-pitoisuus 1 000–10 000 kU/l
				S3	LDH-pitoisuus > 10 x ylärajan tai HCG-pitoisuus > 50 000 IU/l tai AFP-pitoisuus > 10 000 kU/l

AFP = alfa-fetoproteiini, HCG = istukkagonadotropiini, LDH = laktatidehydrogenaasi, S = seerumi

oireettomia (6). Muutoin magneettikuvaus on harvoin tarpeen (3).

Patologin tulisi olla kivessyöpiin perehtynyt. Diagnosointiin on käytössä vuoden 2016 WHO:n luokitus (7). Kiveskasvaimista 95 % on itusolusyöpiä, loput ovat lymfoomia ja sukusolujohtimen strooman kasvaimia. Itusolusyöpiä ovat seminooma (50–60 %) ja non-seminoomat (40–50 %), joihin kuuluvat embryonaalinen ja istukkasyöpä (korionkarsinooma), ruskuaispussikasvain sekä teratooma (KUVA 2) (7,8).

Yleisimmin non-seminooma on sekamuotoinen (69 %). Yhtenä komponenteista on usein embryonaalinen karsinooma, joka voi kietoutua ruskuaispussikasvaimeen (KUVA 2 D). Muutoin komponentit ovat erillisiä. Näyt-

teet otetaan makroskooppisesti erinäköisiltä alueilta, vähintään yksi blokki per 1 cm kasvainta ja erityisesti kiveksen verkosta (rete testis), lisäkiveksestä ja siemennuorasta. Tällöin kaikki komponentit saadaan tunnistetuksi sekä prosenttiosuudet ja paikallislevinneisyys arvioituksi. Spontaanissa regressiossa jäljelle jää enää epäsuoria merkkejä kasvaimesta. Levinneisyysluokitteluna käytetään UICC:n (Union for International Cancer Control) luokittelua (TAULUKKO 2) (9).

## Primaarileikkaus

Epäiltäessä kivessyöpää palpaation, kasvainmerkkiaineiden ja kaikukuvauksen perusteella

tehdään nivusviillosta tutkimusleikkaus. Jos diagnoosi on epävarma, otetaan jääleike. Kun kasvain on pieni, voidaan poistaa pelkkä kasvainalue turvamarginaalein, erityisesti yksikeksisiltä miehiltä. Tavallisimmin poistetaan koko kives kalvostoinen ja siemennuora vatsantalon seinämään saakka. Kivesproteesi on mahdollinen. Siemennesteen pakastamismahdollisuutta tarjotaan ennen leikkausta tai viimeistään ennen liittämissähoitoja (10).

Orkiektomia tehdään vasta solunsalpaajahoidon jälkeen, jos laajan ja voimakasoireisen taudin yhteydessä solunsalpaajahoidolla on kiire ja diagnoosin varmistavat merkkiainepitoisuudet ovat selvästi suurentuneet. Kiveksessä on osittainen veri-kiveseste, joten syöpäsolut voivat säilyä elävinä solunsalpaajahoidoista huolimatta (3).

### Paikallisen taudin liittämissähoito

Onkologisesta hoidosta päättäminen on keskitetty yliopistosairaaloihin. Paikallisten non-seminoomien (55 %:lla) uusiutumisen riski liittyy leviämiseen imusuoniin, verisuoniin, siementiehyeen tai kivespussiin taikka embryonaalisen karsinooman yli 50 %:n osuuteen. Riskinarvion mukaan liittämissähoito on tällöin perusteltua, mutta potilaan toivomuksen mukaan myös seuranta on mahdollista. Liittämissähoitona käytetään yhtä BEP-hoitoa (bleomysiini, etoposidi ja sisplatiini) (**TAULUKKO 3**) (3,11).

Jos merkkiainepitoisuudet pysyvät suurentuneina, kuvantamislöydöksiä ei havaita orkiektomian jälkeen ja taudin uusiutumisen riski on pieni, pitoisuuksia voidaan alkuun seurata. Pysyvä löydös tarkoittaa mikroskooppista tautia, jolloin hoito on kolme BEP-hoitoa tai neljä EP-hoitoa ilman bleomysiiniä keuhkosairaudesta tai yli 50 vuoden iän takia (5).

Paikallista seminoomaa (70–80 % potilaista) jäädään tavallisimmin seuraamaan. Karboplatiini-infuusio voidaan antaa suuren uusiutumisen riskin potilaille (15–20 %): riskitekijät ovat kasvaimen yli 4 cm:n koko tai leviäminen kiveksen verkkoon. Hoito vähentää myös kontralateraalikiveksen syöpäriskiä (12,13).

Toissijaisena vaihtoehtona, kun taustalla on luuytimen toiminnan heikkous tai vakava sydänsairaus, on para-aortaalisten (Th11–L5-vä-

li) imusolmukkeiden sädehoito. Sädeherkän seminooman hoitoon suositetaan 20 grayn (Gy) sädeannosta (3–5,14).

### Levinnyt tauti

**Imusolmukepositiivinen tauti.** Seminooman (15–20 % potilaista) hoidoksi valitaan sädehoito tai kolme sykliä BEP-hoitoa, jälkimmäinen vaihtoehto varsinkin silloin, kun imusolmukkeet ovat yli 5 cm:n kokoisia (3–5,14). Sädehoito annetaan para-aortaalialueelle ja samantyyppisen iliakaalialueen yläosaan (”dog leg-kenttä”): Th11-nikamatasolta lonkkamaljan (acetabulum) yläosaan.

Kokonaishoitoannos on 30 Gy (levinneisyysaste IIA) tai 36 Gy (levinneisyysaste IIB) (5,14). Se koostuu kahdesta annostasosta: TT-pohjaisen suunnitelman perusteella ensin koko kohdealueelle 20–25 Gy ja sen jälkeen tehoste imusolmuke-etäpesäkkeisiin. Kontralateraalikives suojataan ja munuaisten sädeannos pidetään mahdollisimman pienenä.

Ei-sädeherkkien non-seminoomien hoito on kolme BEP-hoitoa. Poikkeuksena ovat merkkiainenegatiiviset, retroperitonealisesti levinneet taudit. Todennäköisimmin kyseessä on solunsalpaajahoitoresistentti teratooma, jonka hoito on kirurginen (4).

**Laajemmin levinnyt tauti.** Levinneen taudin riskiryhmä määritetään solunsalpaajahoidon alkaessa (**TAULUKKO 4**). Vuonna 2019 päivitettyssä ennustelaskurissa LDH-arvon kriteeriä on suurennettu (2,5 x viitearvon yläraja) ja ennusteeseen vaikuttavat myös ikä sekä keuhkoetäpesäkkeet (15).

Seminoomista 5 % on primaarisesti metastaattisia. Useakomponenttisia kasvaimia hoidetaan non-seminooman mukaisesti. Hyvään riskiryhmään kuuluvat hoidetaan kolmella BEP- tai neljällä EP-hoidolla, muut neljällä BEP-hoidolla. Kun kyseessä on puhdas istukasyöpä ja HCG-arvo on suuri, aloitetaan 2–3 päivän EP-hoidolla, sillä nopea hoitovaste aiheuttaa keuhkoverenvuotoriskin. Hoitoa jatketaan täysin annoksin mahdollisimman pian (3).

Toisen solunsalpaajasyklin alkaessa voidaan merkkiainelukemien pienenemismuutosten perusteella arvioida huonon riskiryhmän potilaan

**TAULUKKO 3.** Kivessyövän kuratiiviset solunsalpaajahoidot (12,16,20,33–35).

Hoito	Sisältää	Viite
Karboplatiini (yleensä kertaluonteinen)	Karboplatiini AUC 7 i.v.	(12)
BEP (sykli 21 vrk)	Bleomysiini 30 mg i.v. pv 2, 9 ja 16 Etoposidi 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1–5 Sisplatiini 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1–5	(33)
Dose-dense-BEP (sykli 21 vrk)	Kuten BEP, lisäksi kahden syklin ajan Paklitakseli 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1 ja Oksaliplatiini 130 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 10  Sen jälkeen kaksi sykliä Sisplatiini 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1 Ifosfamidi 2 000 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 10, 12, 14 Mesna 500 mg/m <sup>2</sup> x 4 vrk i.v. pv 10, 12, 14 Bleomysiini 25 mg/vrk i.v. jatkuvana infuusiona pv 10–14	(16)
TIP (sykli 21 vrk)	Paklitakseli 175 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1 Ifosfamidi 1 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 2–5 Mesna 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. x3/vrk pv 2–5 Sisplatiini 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 2–5	(34)
VIP (= PEI) (sykli 21 vrk)	Sisplatiini 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1–5 Etoposidi 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1–5 Ifosfamidi 1 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1–5 Mesna 240 mg/m <sup>2</sup> i.v. x3/vrk pv 1–5	(35)
VELP (sykli 21 vrk)	Vinblastiini 0,11 mg/kg i.v. pv 1–2 Ifosfamidi 1 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1–5 Mesna 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. x3/vrk pv 1–5 Sisplatiini 20 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1–5	(35)
KAR-E (intensiivihoido, tehdään kahdesti)	Karboplatiini 700 mg/m <sup>2</sup> /vrk i.v. 3 pv:n ajan Etoposidi 750 mg/m <sup>2</sup> /vrk i.v. 3 pv:n ajan	(20)

AUC = AUC-arvo, pitoisuus-aikakuvaajan pinta-ala (area under curve)

ennustetta (<https://www.gustaveroussy.fr/calculation-tumor/NSGCT.html>). Jos merkkiainearvot pienenevät epätydyttävästi, BEP-hoitoon voidaan lisätä paklitakseli ja oksaliplatiini, minkä jälkeen jatketaan sisplatiinin, ifosfamidin ja bleomysiinin yhdistelmällä (**TAULUKKO 3**). Näin syövän etenemättömyysaika pitenee, mutta elossaoloajat eivät ole merkittävästi parantuneet (16,17).

Kivessyövän aivoetäpesäkkeet ovat melko harvinaisia ja liittyvät non-seminoomiin. Yli puolet näistä potilaista kuolee vuoden kuluessa (6). Yksiselitteistä hoitosuositusta ei löydy, sillä vertailevat tutkimukset puuttuvat. Solunsalpaajahoidon jälkeisen osittaisen hoitovasteen yhteydessä voidaan antaa koko aivojen sädehoi-

to tai etäpesäkkeiden stereotaktinen sädehoito (3,5). Valikoiduissa tapauksissa jäännösmassa voidaan myös leikata, tai jos hoitovaste on täydellinen, jäädä seuraamaan tilannetta (5,6). Koko aivojen sädehoitoon liittyy neurologisten haittavaikutusten riski. Paikalliskontrolli on heikompi kuin stereotaktisessa sädehoidossa (18).

**Jäännöstaudin hoito.** Täydellinen hoitovaste saavutetaan merkkiainearvojen normalisoiduttua ja etäpesäkkeiden hävittyä kuvantamistutkimusten löydöksistä. Jos seminoomapotilaalle kuitenkin jää yli 3 cm:n kokoinen jäännösmassa osittaisen vasteen merkinä, suositellaan FDG-PET-TT:tä kahdeksan viikon kuluttua solunsalpaajahoidosta. Viive vähentää vääriä positiivisia löydöksiä.

**TAULUKKO 4.** Etäpesäkkeisen kivessyövän riskiryhmät ja ennuste, päivitetty luku vuoden 2019 tilastoista (15,36).

Riskiryhmä	Non-seminooma	Seminooma
<b>Hyvä</b>  Non-seminoomista 56 % 5-vuoden elossaolo 92 % Päivitettyinä 96 %  Seminoomista 90 % Viiden vuoden elossaolo-osuus 86 %	Primaarikasvain kiveksessä tai retroperitoneaalisesti  Ei sisäelinetäpesäkkeitä muualla kuin keuhkoissa  Kiveksen poiston jälkeen: AFP-arvo < 1 000 kU/l ja HCG-arvo < 5 000 IU/l ja LDH-arvo < 1,5 x viitearvon yläraja	Mikä tahansa primaarikasvaimen paikka ja  ei sisäelinetäpesäkkeitä muualla kuin keuhkoissa ja  normaalit AFP-, HCG- ja LDH-arvot
<b>Keskitaso</b>  Non-seminoomista 28 % Viiden vuoden elossaolo-osuus 80 % Päivitettyinä 89 %  Seminoomista 10 % Viiden vuoden elossaolo-osuus 72 %	Primaarikasvain kiveksessä tai retroperitoneaalisesti ja  ei muita sisäelinetäpesäkkeitä kuin keuhkoissa ja  kiveksen poiston jälkeen: AFP-arvo 1 000–10 000 kU/l tai HCG-arvo 5 000–50 000 IU/l tai LDH-arvo 1,5–10 x viitearvon yläraja	Mikä tahansa primaarikasvaimen paikka ja  sisäelinetäpesäkkeitä muualla kuin keuhkoissa ja  AFP-arvo normaali ja HCG-arvo mitä tahansa ja LDH-arvo mitä tahansa
<b>Huono</b>  Non-seminoomista 16 % Viiden vuoden elossaolo-osuus 48 % Päivitettyinä 67 %	Primaarikasvain välikarsinassa Sisäelinetäpesäke muualla kuin keuhkoissa  Kiveksen poiston jälkeen: AFP-arvo > 10 000 kU/l tai HCG-arvo > 50 000 IU/l tai LDH-arvo > 10 x viitearvon yläraja	–

AFP = alfa<sub>1</sub>-fetoproteiini, HCG = istukagonadotropiini, LDH = laktatidehydrogenaasi

Pienempien jäännösmassojen osalta FDG-PET-TT ei ole hyödyllinen, ja niiden seuranta on ensisijaista. Positiivisen FDG-PET-TT-löydöksen jälkeen otetaan joko biopsia tai tehdään uusintakuvaus kuuden viikon kuluttua. Syöpälöydöksiä ilmenee 20 %:lla, jolloin harkitaan retroperitoneaalista lymfadenektomiaa tai jäännöskasvaimen sädehoitoa taikka siirrytään merkkiainepositiivisten tautien yhteydessä seuraaviin solunsalpaajahoitoihin (3,4).

Non-seminooman osalta FDG-PET-TT ei auta päätöksenteossa. Kun kasvainmerkkiainemääritykset ovat negatiivisia eli kyseessä on todennäköinen teratooma, ensisijainen hoito on kirurginen jäännösmassojen poisto. Nämä leikkaukset on keskitetty Turun ja Helsingin yliopistollisiin keskussairaaloihin.

Etäpesäkkeet ja siten jäännösmassat sijaitsevat tyypillisesti retroperitoneaalisissa imusolmukkeissa (**KUVAT 1 A** ja **B**). Retroperito-

nealisessa lymfadenektomiassa jäännösimusolmukkeet poistetaan noudattamalla tyypillisten leviämisreittien mukaan tehtyjä templaatteja. Oikeanpuoleiset kasvaimet leviävät alaonttolaskimon lateraalipuolelle tai alaonttolaskimon ja aortan väliin. Vasemmalta leviäminen tapahtuu aortan päälle tai lateraalipuolelle. Templaattien alaraja on virtsanjohdinten ylityskohta lonkkavaltimoiden tasolla, ylärajana ovat munuaissuonet. Pieniriskisissä tapauksissa voidaan toteuttaa unilateraalinen templaattikirurgia, muissa molemminpuolinen.

Retroperitoneaalinen lymfadenektomia tehdään tyypillisesti laparotomiaviilloista. Vaihtoehtoja ovat laparoskooppinen tai robottiaivusteinen leikkaus. Verisuonirekonstruktiot ovat ajoittain tarpeen hyvän leikkaustuloksen saamiseksi. Harvinaisia, mutta tyypillisiä komplikaatioita ovat verisuonivauriot, verenvuoto ja kyloperitoneumin kehittyminen. Leikkauskuol-

**TAULUKKO 5.** Kivessyövän myöhemmän uusiutumisen solunsalpaajahoitovaihtoehdot (37–40).

Hoito	Koostuu	Hoidon teho	Viite
GemOx (sykli 21 vrk)	Gemsitabiini 1 000 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8 Oksaaliplatiini 130 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1	Vasteita 46 % Täydellisiä vasteita 9 % Elossaoloajan mediaani 6 kk	(37)
Gem-Pakli (sykli 28 vrk)	Gemsitabiini 1 000 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8, 15 Paklitakseli 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8, 15	Vasteita 31 % Täydellisiä vasteita 19 % Elossaoloajan mediaani 8 kk	(38)
GOP (sykli 21 vrk)	Gemsitabiini 800 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8 Paklitakseli 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8 Oksaaliplatiini 130 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1	Vasteita 51 % Täydellisiä vasteita 5 % Vasteen kesto 8 kk Etenemättömyysajan mediaani 3 kk Elossaoloajan mediaani 6 kk	(39)
TGP (sykli 21 vrk)	Paklitakseli 80 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8 Gemsitabiini 800 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8 Sisplatiini 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8	Vasteita 39 % Täydellisiä vasteita 11 % Etenemättömyysajan mediaani 5 kk Elossaoloajan mediaani 13 kk	(40)

leisuus on alle 1 %. Hermoston säästäminen on mahdollista, mutta kudospainaus ja kasvainten sijainti eivät aina tätä salli, jolloin seurauksena voi olla retrogradinen siemensyöksy.

Kaikki jäännösmassat tulisi poistaa samassa leikkauksessa. Mikäli se ei ole mahdollista, aloitetaan merkittävimpien poistolla (usein retroperitoneaalinen lymfadenektomia). Jäännösmassojen histologisia löydöksiä käytetään arvioitaessa muuta leikkaustarvetta: todennäköisyys samaan histologiseen löydökseen keuhkoetäpesäkkeissä on 90 % (19). Arpifibroosin tai kokonaisuudessaan poistetun teratooman yhteydessä siirrytään seurantaan. Jos todetaan merkittävästi (> 10 %) aktiivista syöpää (6–10 % potilaista), suositellaan vielä kahta TIP-lisäsolunsalpaajahoitoa (paklitakseli, ifosfamidi ja siplatiini) (TAULUKKO 4).

Kun merkkiainemääritykset jäävät solunsalpaajahoitojen jälkeen positiivisiksi, niitä seurataan lyhyin väliajoin. Jos merkkiainearvot suurenevät, siirrytään seuraavaan solunsalpaajahoitoon (TIP), ja jos taas pienenevät tai stabiilituvat, kirurgiseen hoitoon (3,4).

**Toisen linjan solunsalpaajahoidot ja BEP-kuurien jälkeen uusiutunut tauti.** Noin 20–30 % potilaista tarvitsee myöhempiä hoitoja. Kun tauti uusiutuu kahden vuoden kuluessa, harkitaan intensiivihoidon autologisen kantasolupalautuksen turvin. Induktiohoitoa käytetään neljää TIP-hoitoa (vaihtoehdot TAULUKOSSA 3) ja konsolidaatio- eli vakautushoitona tandemintensiivihoidon.

Jälkimmäinen intensiivihoidon annetaan heti potilaan toivuttua ensimmäisestä, ellei ole ilmennyt muita kuin hematologisia vakavia haittoja ja syöpä on hallinnassa. Intensiivihoidolla saadaan parannetuksi 70 % toisessa linjassa hoidetuista ja 45 % platinan osalta refraktorisista potilaista (3,20). Platinarefraktorisiksi tauti arvioidaan, jos se progredioi 4–8 viikon kuluessa sisplatiini- tai intensiivihoidosta (4).

Myöhempien uusiutumien aivoetäpesäkkeiden hoidoksi suositellaan täydellisenkin vasteen yhteydessä sädehoitoa (3,4).

**Myöhemmän linjan hoidot.** Osalla potilaista kivessyöpä uusiutuu vielä kantasoluhoidon jälkeen. Tällöin parantuminen on harvinaista, ellei tauti ole vielä solunsalpaajahoidon jälkeen leikattavissa (solunsalpaajavaihtoehdot TAULUKOSSA 5). Myöhäisten leikkauskelpoisten uusiutumien hoidoksi suositellaan pelkästään kirurgiaa, sillä huono solunsalpaajahoitovaste on todennäköinen (3).

## Seuranta ja uusiutumisriski

**Seminoma.** Relapseja todetaan 4 %:lla pienen uusiutumisriskin potilaista, 19 %:lla suuren riskin potilaista ilman liitännäishoitoja,

### Ydinasiat

- ▶ Kivessyöpää tulisi aina epäillä, jos kivessä tuntuu kova muutos.
- ▶ Kaikukuvaus riittää primaaridiagnostiikkaan perusterveydenhuollossa, muut tutkimukset tehdään erikoissairaanhoidossa.
- ▶ Levinnytkin tauti paranee usein onkologisella hoidolla.
- ▶ Hoidoilla on myöhäishaittoja, joiden vähentäminen kuuluu seurantaan.

4–9 %:lla karboplatiinilla hoidetuista ja 4 %:lla sädehoidetuista. Uusiutumaiset ilmenevät useimmiten kolmen vuoden kuluessa, mutta osalla seuratuista vielä viiden vuoden jälkeenkin (12,21,22). Kolme ensimmäistä vuotta ovat tiheämmän seurannan aikaa, jonka jälkeen vuosittaiset käynnit jatkuvat viiteen vuoteen asti.

Koska kasvainmerkkiainemääritykset ovat usein normaalit, vatsan tai vartalon TT on pääasiallinen seurantamenetelmä. Uusiutumien yhteydessä tulee varmistaa myös toisen kivexen tilanne, sillä 5 %:lla potilaista siihenkin kehittyy syöpä (3). Relapsit hoidetaan kuten primaarinen tauti, vain sädehoitoa ei toisteta.

**Non-seminooma.** Lymfovaskulaarisesti levinnyt kivessyöpä uusiutuu 44 %:lla liitännäishoidoista, hoidettuna 3 %:lla. Kun riskitekijöitä ei ole, uusiutumia todetaan 14 %:lla (4,11). Uusiutumista 80 % ilmenee ensimmäisenä, 12 % toisena ja 6 % kolmantena vuonna (4). Myös etäpesäkkeisinä hoidetut taudit uusiutuvat tavallisimmin kahden vuoden kuluessa.

Merkkiainemäärityksiä seurataan neljästi vuodessa kolmen vuoden ajan, kuvantamismenetelminä käytetään vatsan TT:tä ja keuhkokuvaa tai vaihtoehtoisesti vartalon TT:tä, jos keuhkoetäpesäkkeitä on aiemmin hoidettu tai keuhkokuvalöydös on muuten poikkeava. Nykytekniikoin säderasitus on rajallinen keuhkokuvausten osalta. Mikäli primaarisesti merkkiainepositiivinen tauti uusiutuu merkkiainenegatiivisena, kyse on todennäköisesti teratoomasta (3).

### Hoitojen myöhäishaitat

Bleomysiiniin liittyvät Raynaud'n oireyhtymän riski sekä keuhkotoksisuus, jota todetaan 7–21 %:lla. Se voi 1–3 %:lla potilaista edetä fibroosiin ja jopa kuolemaan. Sisplatiinilla hoidetuista neljäsosalle jää perifeerinen neuropatia, ja kuulovauriotkin ovat tavallisia. Munuaisten toiminta jää 20–30 % heikentyneeksi. Sisplatiinia löytyy elimistöstä vielä vuosien kuluttua hoidoista (4,23).

Hedelmättömyyden suurin riskitekijä on retrogradinen ejakulaatio, joka on lymfadenektomian lisäksi solunsalpaajahoidon mahdollinen komplikaatio. Apukeinoita isäksi tulee 65 % hoidetuista, runsaasti hoidetuistakin puolet. Lapsen hankkimisessa suositellaan kahden vuoden karenssia hoidoista. Tällöin siittiömäärä mahdollisuuksien mukaan korjaantuu. Siittiövauriot korjaantuvat puolessa vuodessa (3,24).

Hypogonadismia tavataan 12–16 %:lla solunsalpaajahoidetuista, ja se altistaa osteoporoosille, tyypin 2 diabetekselle sekä sydän- ja verisuonitautueille. Sepelvaltimotauti- ja sydäninfarktirisiko on nuoresta iästä huolimatta 6 %. Hyperlipidemiaa ja metabolista oireyhtymää raportoidaan 80 %:lla ja 40 %:lla potilaista (23). Levinneisyysasteen I seminoomapotilaiden sydän- tai aivotapahtumakuolleisuus ei eroa vertailuryhmästä, mutta kuolleisuus sekundaarisyyppiin, infektoihin ja itsemurhan vuoksi on lisääntynyt hoitovalinnasta riippumatta (25).

Seminooman sädehoito kaksinkertaistaa sekundaarisen syövän riskin verrattuna muihin hoitomuotoihin (7,2 % vs 4,1 %). Vain osa näistä syövästä oli yhdistettävissä sädehoitokenttään (13,25). Nykyisin sädehoito pystytään rajaamaan paremmin kohteeseen, mutta lähikudokset altistuvat silti säteilylle, mikä aiheuttaa sekundaarisyyöpäriskiä. Hoitotekniikoilla kuten sädehoidon kaarihoidolla (volumetric-modulated arc therapy, VMAT) pyritään vaikuttamaan pieniannoksiseen tervekudostilavuuteen, mutta pitkäaikaisseuranta puuttuu vielä (26).

Nuori ikä korreloi suurempaan sekundaarisyyöpäriskiin, joka säilyy yli 35 vuoden ajan



suurentuneena. Mesotelioomaa sekä ruoka-  
torvi-, keuhko-, paksusuoli-, rakko-, haima- ja  
mahalaukkusyöpää todetaan ylimäärin (27).  
Akuutin myelooisen leukemian riski suurenee  
etoposidiannoksen myötä. Yli neljä hoitosykliä  
saaneiden riski on 2 % (23).

## Tulevaisuuden uudet hoitovaihtoehdot?

Immuno-onkologiset hoidot eivät auta sisplatiiniresistentin kivessyövän yhteydessä (28). Clinicaltrials.gov-sivuston mukaan käynnissä on tutkimuksia PARP:n yli-ilmentymisen takia sen estäjän veliparibin osalta. Solunsalpaajista tutkitaan kabatsitakselia ja flavopiridolia. Osa embryonaalisista karsinoomista on CD30-positiivisia, ja CD-30-vasta-aineen ja solunsalpaajan konjugaatilla brentuksimabivedotiinilla on saatu vasteita (29).

Puolet sisplatiinirefraktorisista taudeista on KRAS-positiivisia, jolloin vasteita saadaan yhdistämällä tyrosiinikinaasin estäjä sorafenibi solunsalpaajahoitoon (30). Embryonaalisen

karsinooman hoidossa tutkitaan pieniannok-  
sista DNA-metylaation estäjää guadesitabiinia.  
Se kääntänee platinaresistenssiä takaisin sensi-  
tiiviseksi (31).

## Lopuksi

Kivessyövän hoito on onkologian voittokul-  
kuja. Lähes kaikki paikallista tautia sairastavat  
paranevat, levinyttäkin sairastavista valtaosa.  
Onkologiset hoidot on keskitetty yliopistos-  
airaaloihin ja lymfadenektomiat Turkuun ja  
Helsinkiin. Keskittämällä on todettu saatavan  
ennuste-etua, joka liittyy solunsalpaajahoitojen  
annoksiin, haittojen hoitoon sekä jäännösma-  
sojen kirurgiaan (3). Sisplatiiniresistenteille po-  
tilaille kaivataan edelleen uusia hoitomuotoja.

Perusterveydenhuollon on hyvä tiedostaa  
pitkäaikaishaitat ja ohjata kivessyövän sairastaneita terveisiin elämäntapoihin, kuten tupakoimattomuuteen, liikuntaan ja painonhallintaan sekä huolehtia mahdollisen verenpaine-  
taudin ja suurentuneiden rasva-arvojen lääke-  
hoidosta. ■

**KAISA SUNELA, LT, syöpätautien erikoislääkäri**

**HANNA MÄENPÄÄ, LT, syöpätautien erikoislääkäri**  
TAYS, syöpätautien vastuualue

**TEEMU TOLONEN, LT, patologian osastonyliääkäri**  
Fimlab Laboratoriot

**KARI SYVÄNEN, LT, urologian erikoislääkäri**

**PETER J. BOSTRÖM, dosentti, urologian erikoislääkäri,**  
ylilääkäri  
TYKS, urologian klinikka

**VASTUUTOIMITTAJA**

Maija Tarkkanen

## SIDONNAISUUDET

**Kaisa Sunela:** Apuraha (Eli Lilly, Bayer, BMS, Exelis), luentopalkkio/  
asiantuntijapalkkio (Ipsen, Roche, Novartis, Takeda, BMS, Pfizer-  
Merck, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen,  
Roche, BMS)

**Hanna Mäenpää:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas,  
Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD)

**Teemu Tolonen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche), korva-  
ukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Roche), luottamustoimet  
(Past president, International Academy of Pathology Suomen  
osasto)

**Kari Syvänen:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas,  
Sanofi), luottamustoimet (ulkopuolinen asiantuntijalääkäri,  
Potilasvakuutuskeskus)

**Peter Boström:** Apuraha (Profound Inc, tutkimusapuraha), luen-  
topalkkio/asiantuntijapalkkio (Janssen, Astellas), luottamustoimet  
(asiantuntija, Valvira)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Tilastot. Suomen Syöpärekisteri. www.syoparekisteri.fi/tilastot.
2. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, ym. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R109–21.
3. Honecker R, Aparicio J, Berney D, ym. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2018;29:1658–86.
4. Albers P, Albrecht W, Alfaba F, ym. EAU guidelines on testicular cancer. European Association of Urology 2017.
5. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, ym. Testicular cancer, version 2.2020. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:1529–54.
6. Feldman DR, Lorch A, Kramar R, ym. Brain metastases in patients with germ cell tumors: prognostic factors and treatment options - an analysis from the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016;34:345–51.
7. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, ym. toim. WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. 4th edition. Lyon: WHO 2016.
8. Dieckmann KP, Richter-Simonsen H, Kulejewski M, ym. Testicular germ-cell tumours: a descriptive analysis of clinical characteristics at first presentation. *Urol Int* 2018;100:409–19.
9. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, toim. TNM classification of malignant tumors. 8th edition. New Jersey: Wiley-Blackwell 2016.
10. Laguna MP, Albers P, Albrecht W, ym. EAU Guidelines on testicular cancer 2019. European Association of Urology 2019. www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/.
11. Kollmannsberger C, Tanstad T, Bedard L, ym. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33:51–7.
12. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, ym. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293–300.
13. Patel HD, Srivastava A, Alam R, ym. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: secondary malignancies and survival. *Urol Oncol Sem Orig Inv* 2017;35:606.e1–7.
14. Jonska-Gmyrek J, Peczkowski P, Michalski W, ym. Radiotherapy in testicular germ cell tumours – a literature review. *Contemp Oncol (Pozn)* 2017;21:203–8.
15. Gillissen S, Collette L, Daugaard G, ym. Redefining the IGCCCG classification in advanced non-seminoma. *Ann Oncol* 2019;30(suppl 5):mdz249.002.
16. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, ym. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ cell tumours (GETUG13): a phase 3, multicenter, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1442–50.
17. Fizazi K, Flechon A, Le Teuff G, ym. Mature results of the GETUG 13 phase III trial in poor-prognosis germ-cell tumors (GCT). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl 25):4504.
18. Casey DL, Pitter KL, Imber BS, ym. High-dose radiation therapy is needed for intracranial control and long-term survival in patients with non-seminomatous germ cell tumor brain metastases. *J Neuro-Oncol* 2019;142:523–8.
19. Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A, ym. Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (ReHiT) Study Group. *J Urol* 1997;158:474–8.
20. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, ym. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *NEJM* 2007;357:340–8.
21. Martin JM, Panzarella T, Zwahlen DR, ym. Evidence-based guidelines for following stage 1 seminoma. *Cancer* 2007;109:2248–56.
22. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, ym. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2017;35:194–200.
23. Travis LB, Beard C, Allan JM, ym. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *JNCL* 2010;102:1114–30.
24. Brydøy M, Fosså DS, Klepp O, ym. Paternity following treatment for testicular cancer. *Nat Cancer Inst* 2005;97:1580–8.
25. Beard CJ, Travis LB, Chen MH, ym. Outcomes in stage I testicular seminoma: a population-based study of 9193 patients. *Cancer* 2013;119:2771–7.
26. Krisnan J, Rao S, Hegde S, ym. Evaluation of healthy tissue dose at different regions between
27. volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiation therapy plans in the treatment of various cancers. *J Med Phys* 2019;44:213–21.
28. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, ym. Second cancers among 40576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Nat Cancer Inst* 2005;97:1354–65.
29. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, ym. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol* 2018;29:209–14.
30. Albany C, Einhorn L, Garbo L, ym. Treatment of CD30-expressing germ cell tumors and sex cord stromal tumors with brentuximab vedotin: Identification and report of seven cases. *Oncologist* 2018;23:316–23.
31. Lian B, Zhang W, Wang T, ym. Clinical benefit of sorafenib combined with paclitaxel and carboplatin to a patient with metastatic chemotherapy-refractory testicular tumors. *Oncologist* 2019;24:e1437–42.
32. Albany C, Hever-Jardine MP, von Herrmann KM, ym. Refractory testicular germ cell tumors are highly sensitive to the second generation DNA methylation inhibitor guadecitabine. *Oncotarget* 2017;8:2949–59.
33. Petterson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, ym. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *NEJM* 2007;356:1835–41.
34. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, ym. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *NEJM* 1987;316:1435–40.
35. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, ym. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2413–8.
36. Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, ym. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988;109:540–6.
37. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603.
38. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, ym. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:108–14.
39. Einhorn LH, Brames JM, Juliar B, ym. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25:513–6.
40. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, ym. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19:448–53.
41. Necchi A, Nicolai N, Mariani L, ym. Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinum-resistant germ cell tumors: long-term outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:63–9e1.